

新疆阿魏叶水提取物入血成分鉴定及通过调控 JAK2/STAT3 通路改善酒精性胃炎的机制研究

王德玺^{1,2}, 刘 晶¹, 张海英³, 李 茜^{1,2}, 范芳芳^{1*}, 赵生俊^{1,2*}

1. 新疆医科大学附属中医医院 药学部, 新疆 乌鲁木齐 830000

2. 新疆中药炮制研究重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830000

3. 新疆医科大学附属中医医院 药物临床试验机构办公室, 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要: 目的 研究新疆阿魏叶水提取物(*Ferula sinkiangensis* leaf aqueous extract, FSLAE)抗酒精性胃炎(alcoholic gastritis, AG)的入血活性成分及分子机制,为其药用开发及新疆特色药用植物资源利用提供科学依据。方法 采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱技术(ultra-performance liquid chromatography-quadrupole/time-of-flight mass spectrometry, UPLC-Q-TOF/MS)表征 FSLAE 体外化学成分及大鼠入血成分;通过网络药理学筛选 FSLAE 入血成分与 AG 的交集靶点,通过基因本体(gene ontology, GO)及京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析预测核心通路,分子对接验证核心成分与靶点的结合活性。以 70%乙醇诱导大鼠 AG 模型,设置对照组、模型组及 FSLAE 高、中、低剂量(150、100、50 mg/kg)组和铝碳酸镁(31.5 mg/kg)组,每组 10 只,连续给药 7 d。通过苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色观察胃黏膜病理变化,ELISA 检测血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-17A(interleukin-17A, IL-17A)和 IL-6 水平,全自动生化分析仪检测肝胰功能及营养相关指标,Western blotting 检测胃组织中 Janus 激酶 2(Janus kinase 2, JAK2)/信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路相关蛋白的表达。结果 从 FSLAE 中共表征出 191 种体外化学成分,确定 23 个入血成分,主要为酚酸类、香豆素类、脂肪酸类等,核心活性成分为阿魏酸、异阿魏酸、4-甲基伞形酮等。网络药理学筛选出 FSLAE 与 AG 的 148 个交集靶点,显著富集于 TNF、JAK/STAT 等炎症相关通路,核心靶点为 STAT3、JAK2、TNF 等;分子对接验证核心成分与核心靶点结合能均 <-6 kcal/mol,结合活性良好。体内实验结果显示, FSLAE 可呈剂量相关性改善 AG 大鼠胃黏膜病理损伤并缓解体质量增长滞后,显著下调血清中促炎因子(TNF- α 、IL-17A、IL-6)及肝胰功能异常指标丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、淀粉酶(amylase, AMY)、总胆红素(total bilirubin, TB)水平($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001),上调营养相关指标白蛋白(albumin, ALB)、总蛋白(total protein, TP)水平($P<0.05$ 、 0.01),并抑制胃组织 JAK2、STAT3 的磷酸化水平($P<0.01$ 、 0.001)。结论 FSLAE 通过其入血活性成分抑制 JAK2/STAT3 信号通路过度激活、减轻炎症反应,发挥抗 AG 的胃黏膜保护作用,酚酸类、香豆素类为其核心药效物质基础。**关键词:** 新疆阿魏叶;入血成分;阿魏酸;异阿魏酸;4-甲基伞形酮;酒精性胃炎;JAK2/STAT3 信号通路

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)17-6807-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.17.013

Identification of blood-entry components in *Ferula sinkiangensis* leaf aqueous extract and its mechanism of ameliorating alcoholic gastritis by regulating JAK2/STAT3 signaling pathway

WANG Dexi^{1,2}, LIU Jing¹, ZHANG Haiying³, LI Qian^{1,2}, FAN Fangfang¹, ZHAO Shengjun^{1,2}

1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

2. Xinjiang Key Laboratory of Processing and Research of Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830000, China

收稿日期: 2026-01-27

基金项目: “天山英才”医药卫生高层次人才培养计划(TSYC202401A081);国家自然科学基金资助项目(82560824);新疆医科大学自然科学青年研究项目(XJ2025007502)

作者简介: 王德玺(1999—),男,硕士,初级中药师,主要从事中药药理学研究。E-mail: 1470626277@qq.com

*通信作者: 赵生俊,主任药师,主要从事临床药学与中药药理学研究。E-mail: 1519531677@qq.com

范芳芳,主任药师,主要从事临床药学与中药药理学研究。E-mail: 10484624@qq.com

3. Office of Drug Clinical Trial Institution, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

Abstract: Objective To study the blood-entry active components and molecular mechanisms of *Ferula sinkiangensis* leaf aqueous extract (FSLAE) against alcoholic gastritis (AG), so as to provide a scientific basis for its medicinal development and the utilization of characteristic medicinal plant resources in Xinjiang. **Methods** Ultra-performance liquid chromatography-quadrupole/time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q-TOF/MS) was used to characterize the *in vitro* chemical constituents of FSLAE and the blood-entry constituents of rats. The intersecting targets between blood-entry components of FSLAE and AG were screened by network pharmacology. Gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analysis were applied to predict the core pathways, and molecular docking was performed to verify the binding activity of core components to key targets. The AG rat model was induced by 70% ethanol, control group, model group, FSLAE high-, medium-, low dose (150, 100, 50 mg/kg) groups and magnesium aluminum carbonate (31.5 mg/kg) group were set up, with 10 rats in each group, drugs were continuously given for 7 d. Pathological changes of gastric mucosa were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining. Levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-17A (IL-17A) and IL-6 in serum were detected by ELISA. Hepatic and pancreatic function as well as nutrition-related indicators were measured using an automatic biochemical analyzer. The expression of proteins related to the Janus kinase 2 (JAK2)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) pathway in gastric tissue was determined by Western blotting. **Results** A total of 191 *in vitro* chemical constituents were identified from FSLAE, among which 23 constituents were confirmed as blood-entry components, mainly including phenolic acids, coumarins, fatty acids, etc. The core active components were ferulic acid, isoferulic acid and 4-methylumbelliferone. Network pharmacology identified 148 intersecting targets between FSLAE and AG, which were significantly enriched in inflammation-related pathways such as TNF and JAK/STAT pathways, with STAT3, JAK2 and TNF as the core targets. Molecular docking verified that the binding energies of core components to core targets were all less than -6 kcal/mol, indicating favorable binding activity. *In vivo* experiments results showed that FSLAE dose-dependently ameliorated gastric mucosal pathological injury and alleviated the lag in body weight gain in AG rats. FSLAE significantly downregulated levels of pro-inflammatory factors (TNF- α , IL-17A, IL-6) and abnormal hepatic and pancreatic function markers including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), amylase (AMY) and total bilirubin (TB) in serum ($P < 0.05, 0.01, 0.001$), upregulated levels of nutrition-related indicators such as albumin (ALB) and total protein (TP) ($P < 0.05, 0.01$), inhibited the phosphorylation levels of JAK2 and STAT3 in gastric tissue ($P < 0.01, 0.001$). **Conclusion** FSLAE exerts a gastroprotective effect against AG by inhibiting the excessive activation of JAK2/STAT3 signaling pathway and alleviating inflammatory responses via its blood-entry active components. Phenolic acids and coumarins serve as the core pharmacodynamic material basis.

Key words: *Ferula sinkiangensis* K. M. Shen leaf; blood-entry components; ferulic acid; isoferulic acid; 4-methylumbelliferone; alcoholic gastritis; JAK2/STAT3 signaling pathway

酒精性胃炎 (alcoholic gastritis, AG) 是乙醇持续刺激胃黏膜引发的消化系统疾病, 以胃黏膜损伤、上腹不适为主要表现^[1]。全球 AG 发病率逐年攀升, 全球 5%~10% 人口患病, 可并发溃疡、出血甚至癌变^[2]。世界卫生组织 2024 年报告显示, 全球每年因酗酒死亡人数达 260 万, 4 亿人存在酒精使用障碍。我国新疆 AG 高发, 与当地气候及维吾尔族、哈萨克族等民族待客饮用烈性酒的习俗密切相关, 过量饮酒破坏胃黏膜屏障, 且当地 AG 存在向胃癌渐进恶变的趋势, 因症状与其他胃病相似易误诊误治, 也加重了医疗负担^[3-4]。

目前 AG 临床治疗以抗酸药为核心, 质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs) 应用广泛, 虽能抑制胃酸缓解症状, 但长期使用会破坏胃内环

境, 引发细菌繁殖、营养吸收障碍, 增加病情复发及癌变风险^[5-7]。胃酸中和剂、促动力药等长期使用亦有不良反应, 甚至诱发萎缩性胃炎、心血管事件^[8-9]。这凸显现有方案短板, 探索安全有效的替代策略至关重要, 而兼具多靶点调节、长期应用安全性较高等优势的天然活性成分, 正逐渐成为 AG 新型治疗策略的研究热点。

阿魏在我国药用历史悠久, 始载于唐代《新修本草》,《中国药典》2025 年版收载其基原植物为新疆阿魏 *Ferula sinkiangensis* K. M. Shen 或阜康阿魏 *F. fukanensis* K. M. Shen, 功效为消食、化癥、散痞、杀虫^[10]。新疆阿魏为伞形科阿魏属特有药用植物, 其根、茎部位的抗炎、镇痛作用已被证实^[11-13], 但叶部提取物的药理研究相对匮乏。课题组前期调研

发现,当地群众将新疆阿魏叶用于食疗以缓解胃肠道炎症、促进消化,应用历史悠久且效果确切。本研究以新疆阿魏叶为对象,采用 UPLC-Q-TOF-MS 技术鉴定新疆阿魏叶水提物(*F. sinkiangensis* leaf aqueous extract, FSLAE)化学成分并筛选入血活性成分,结合网络药理学挖掘入血成分与 AG 的关联靶点,预测潜在作用机制;进一步通过 70%乙醇诱导大鼠 AG 模型,系统阐明其抗 AG 药效及分子机制。本研究旨在明确新疆阿魏叶抗 AG 的药效物质基础,为其转化为抗 AG 天然药物提供科学依据,拓展其药用部位范围,进而为该药材的可持续开发利用提供理论支撑。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 80 只,7~8 周龄,体重 180~220 g,由新疆医科大学实验动物中心提供,实验动物使用许可证号 SYXK(新)2023-0004。适应性饲养后,20 只大鼠用于入血成分分析,其余 60 只大鼠用于 AG 相关研究。所有大鼠均饲养于新疆医科大学实验动物屏障环境内,饲养环境温度 22~26 °C,相对湿度 40%~70%,12 h 明暗交替节律,自由摄食饮水。动物实验经新疆医科大学实验动物伦理委员会批准(批准号 XJMU-IACUC-20240320-25)。

1.2 药材

新疆阿魏叶采自新疆伊犁哈萨克自治州,经新疆维吾尔自治区中医医院药学部李永和主任中医师鉴定为新疆阿魏 *F. sinkiangensis* K. M. Shen 的干燥叶片。

1.3 药品与试剂

甲醇(色谱纯,批号 1.06007.4008)、乙腈(色谱纯,批号 1.00030.4008)、甲酸(色谱纯,批号 111670)购自美国 Millipore 公司;生理盐水(批号 A2503011)购自四川科伦药业股份有限公司;铝碳酸镁(批号 20241215)购自山东鑫齐药业有限公司;苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)高清恒染试剂盒(批号 G1076)购自武汉赛维尔生物科技有限公司;肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-17A(interleukin-17A, IL-17A)、IL-6 ELISA 试剂盒(批号分别为 JL13202、JL20880、JL20896)购自上海江莱生物科技有限公司;Janus 激酶 2(Janus kinase 2, JAK2)抗体(批号 ab108596)、p-JAK2 抗体(批号 ab195055)、信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of

transcription 3, STAT3)抗体(批号 ab68153)、p-STAT3 抗体(批号 ab76315)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体(批号 ab181602)、HRP 标记的驴抗兔 IgG 二抗(批号 ab205722)购自艾博抗上海贸易有限公司。

1.4 仪器

Shimadzu Nexera X2 型超高压液相色谱系统(日本岛津公司);Triple TOF 6600 型四级杆-飞行时间质谱仪,配备电喷雾离子源(美国 AB Sciex 公司);Bioruptor 型超声波提取仪(美国 Diagenode 公司);5424R 型高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司);RE-5298 型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);SHZ-IIIID 型实验室真空泵(上海知信实验仪器技术有限公司);Milli-Q Advantage A10 型超纯水仪(美国 Millipore 公司);ME204E 型分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司);RM2016 型病理切片机(德国徕卡仪器有限公司上海分公司);RT-6100 型酶标仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司);D3024R 型台式高速冷冻离心机[大龙兴创实验仪器(北京)股份有限公司];SVE-2 型垂直电泳仪、SVT-2 型转印电泳仪(武汉赛维尔生物科技有限公司);6100 型化学发光仪(上海勤翔科学仪器有限公司);Eclipse E100 型显微镜(日本尼康仪器有限公司);CD3700 型全自动生化分析仪(美国 Abbott Laboratories 公司)。

2 方法

2.1 FSLAE 制备

取新疆阿魏叶 200 g,粉碎过 40 目筛,加入 10 倍量的超纯水浸泡 1 h,80 °C 水浴加热提取 1.5 h,趁热滤过;重复提取 3 次,合并 3 次滤液;减压浓缩至生药质量浓度为 2 g/mL 的流浸膏,-20 °C 冷藏保存备用。封装于安瓿中供成分分析及动物实验使用。

2.2 供试品溶液制备

取新疆阿魏叶流浸膏 100 μ L,加入 900 μ L 50% 甲醇溶液,涡旋振荡 30 s,4 °C 静置 2 h;4 °C、15 000 r/min 离心 15 min,取上清液经 0.22 μ m 有机相微孔滤膜滤过,滤液置于进样小瓶,待测。

2.3 血浆样品溶液制备

大鼠适应性饲养 7 d 后,随机分为空白组和给药组,每组 10 只。给药组 ig 新疆阿魏叶水提物浸膏(10 g/kg),空白组 ig 等体积的生理盐水,早晚各 1 次,连续给药 2 d;于第 3 天末次给药后 0.5、

1、2、4 h, 大鼠眼眶后静脉丛取血, 置于含 EDTA-K₂ 的抗凝 EP 管中; 4 ℃ 静置 2 h 后, 4 ℃、3 500 r/min 离心 15 min, 分离上层血浆, 分装后-80 ℃ 冻存备用。

2.4 血浆样品处理

分别将各组不同时间点血浆进行混合, 取血浆样品 300 μL, 加入 3 倍体积的预冷纯甲醇, 涡旋 3 min, 冰浴超声 20 min, 4 ℃ 静置 10 min; 4 ℃、15 000 r/min 离心 15 min, 取上清液转移至离心浓缩管, 45 ℃ 真空挥干溶剂; 残留物加入 200 μL 50% 甲醇复溶, 涡旋 3 min, 4 ℃、15 000 r/min 离心 15 min, 上清液经 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 待测。

2.5 色谱与质谱条件

Waters Acquity® HSS T3 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm); 流动相为 0.1% 甲酸水溶液 (A)-0.1% 甲酸乙腈溶液 (B), 梯度洗脱: 0~1 min, 100% A; 1~2 min, 0~30% B; 2~12 min, 30%~50% B; 12~21 min, 50%~100% B; 21~26 min, 100% B; 26~26.1 min, 100%~0 B; 26.1~30 min, 100% A。体积流量 0.3 mL/min; 柱温 40 ℃; 进样量 6 μL; 样品室温度 4 ℃。

采用电喷雾离子源, 于正、负离子模式下采集数据。电离源温度 500 ℃; 源气 1 压力 60 psi (1 psi=6.895 kPa), 源气 2 压力 60 psi; 气帘压力 45 psi; 毛细管电压为 5 500 V 和-4 500 V; 去簇电压 60 V; 飞行时间质谱全扫描碰撞能量 10 V; 产物离子扫描碰撞能量 40 V; 碰撞能量扩展 20 V; TOF MS 扫描范围 m/z 90~1 500, 产物离子扫描范围 m/z 50~1 500; 质谱采集时间 30 min; TOF MS 扫描中前 18 个强度大于 100 cps 的 1 价带电离子, 开启动态背景扣除; 采用 Analyst TF 1.7.1 软件采集数据。

2.6 化学成分与入血成分分析

质谱原始数据采用 MSDIAL 软件完成峰对齐、保留时间校正与峰面积提取, 基于色谱峰信噪比过滤噪音背景信号。将 FSLAE、空白血浆及含药血浆正、负离子模式下的预处理数据导入 UNIFI 软件, 与 BPTCM 2.0 中药数据库进行匹配, 结合 PubChem、HMDB 数据库及已发表文献的二级碎片离子信息完成化合物结构确证; 一级质谱匹配的质量容差设置为<0.01, 二级质谱的质量容差设置为<0.02, 总匹配得分>70。鉴定结果的可靠性通过二级碎片匹配 score 值进行评估, 该评分满分

为 1 分, 通常认为 score 值高于 0.7 时, 鉴定结果可信。通过比对 FSLAE、空白血浆与含药血浆的基峰离子流色谱图 (base peak chromatogram, BPC), 剔除空白血浆本底成分与假阳性信号, 筛选仅在含药血浆中检出的成分, 即为入血成分。

2.7 网络药理学分析

通过 SwissTargetPrediction 数据库检索 FSLAE 入血成分作用靶点, GeneCards 数据库检索 “alcoholic gastritis, AG” 关键靶点; 通过 Venn 图直观显示 AG 与 FSLAE 入血成分交集靶点, Cytoscape v3.10.0 软件构建 “FSLAE 入血成分-AG 共同靶点” 网络图, 并根据度值结合文献筛选代表性入血成分; STRING 平台获取蛋白互作网络图 (protein-protein interaction, PPI), 再导入 Cytoscape v3.10.0 软件获取 FSLAE 治疗 AG 核心靶点; 使用 R (Version 4.3.1) 进行靶基因基因本体 (gene ontology, GO) 功能及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析。

2.8 分子对接验证

从 PubChem 数据库下载 FSLAE 入血活性成分的三维结构文件, 从 PDB 数据库下载 AG 关键靶点蛋白晶体结构文件, 筛选标准为分辨率≤0.25 nm; 采用 PyMOL、Chem 3D 软件完成配体与受体文件的基础预处理, 使用 AutoDockTools 1.5.6 软件去除受体蛋白的原配体与水分子, 对受体蛋白及配体小分子分别进行加氢处理, 进行分子对接模拟并输出结果。

2.9 动物造模、分组与给药

大鼠适应性饲养 1 周后, 随机选取 10 只作为对照组, 其余大鼠连续 10 d ig 70% 乙醇诱导 AG 模型 (4 mL/kg), 对照组 ig 等体积的生理盐水。造模成功后, 将造模大鼠随机分为模型组及 FSLAE 高、中、低剂量 (150、100、50 mg/kg^[14], 以浸膏计) 组和铝碳酸镁 (31.5 mg/kg) 组, 每组 10 只, 各给药组 ig 相应药物 (4 mL/kg), 对照组和模型组 ig 等体积的生理盐水, 1 次/d, 连续给药 7 d。

2.10 标本采集

末次给药后, 所有大鼠禁食 24 h, 麻醉后腹主动脉采血, 室温静置 30 min 后, 3 000 r/min 离心 10 min (离心半径 10 cm), 收集血清, -80 ℃ 保存。采血结束后取出全胃, 沿大弯切开, 暴露胃黏膜, 取胃窦组织, 用预冷生理盐水冲洗干净后, 一部分

置于 2.5%戊二醛及 4%多聚甲醛中固定后包埋切片，另一部分迅速投入液氮，保存备用。

2.11 胃组织病理学观察

取各组大鼠胃组织，于 4%多聚甲醛中固定，乙醇脱水后石蜡包埋，切片，脱蜡后进行 HE 染色，于显微镜下观察并拍照。

2.12 血清中 TNF- α 、IL-17A 和 IL-6 水平的检测

收集各组大鼠血清样本，按照 ELISA 试剂盒说明书检测血清中 TNF- α 、IL-17A 和 IL-6 水平。

2.13 肝胰功能及营养相关指标的含量检测

收集各组大鼠血清样本，采用全自动生化分析仪对血清中肝胰功能及营养相关指标进行定量检测。

2.14 Western blotting 检测胃窦组织 JAK2/STAT3 信号通路相关蛋白的表达

取各组大鼠胃窦组织，加入裂解液提取总蛋白，采用 BCA 法进行蛋白定量，依次进行 SDS-PAGE 电泳、转膜及封闭处理。分别加入稀释比例为 1:1 000 的 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 一

抗，以及稀释比例为 1:14 000 的内参蛋白 GAPDH 一抗，4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜；洗膜后加入二抗，于室温下摇床孵育 2 h，采用 ECL 化学发光法进行显影，利用凝胶成像系统采集图像。以目的蛋白条带与内参蛋白 GAPDH 条带的灰度值比值，计算目的蛋白的相对表达量。

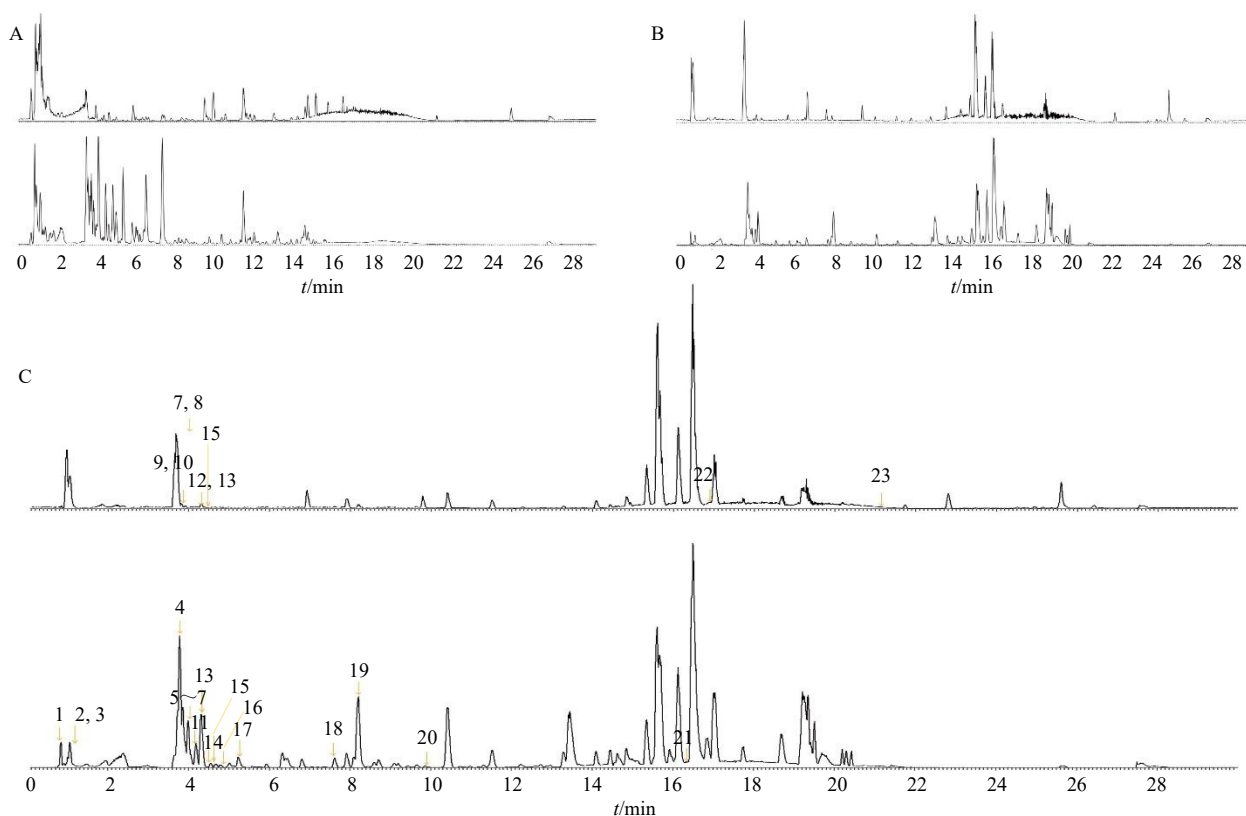
2.15 统计学分析

采用 GraphPad Prism 9.4.0 软件进行统计学分析，数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间差异比较运用单因素方差分析 (One-way ANOVA) 进行显著性分析。

3 结果

3.1 FSLAE 入血成分鉴定

FSLAE 中共表征出 191 种化学成分。在此基础上，通过比较大鼠含药血浆、体外成分以及大鼠空白血浆，进一步确定了 FSLAE 的 23 种入血原型成分，其主要入血成分为酚酸类、香豆素类、脂肪酸类、倍半萜类及黄酮类等成分。FSLAE 及其给药血浆样品的总离子流图见图 1，入血成分见表 1。



A-FSLAE; B-大鼠空白血浆; C-大鼠含药血浆; 上图为正离子模式, 下图为负离子模式。

A-FSLAE; B-blank plasma in rats; C-drug containing plasma in rats; Upper panel is positive ion mode, lower panel is negative ion mode.

图 1 FSLAE 及其给药血浆样品的总离子流图

Fig. 1 Total ion chromatogram profiles of FSLAE and FSLAE-administered plasma

表 1 FSLAE 入血成分分析
Table 1 Analysis of blood-entry components of FSLAE

编号	<i>t_R</i> /min	化合物	分子式	离子模式	<i>m/z</i>		误差 (×10 ⁻⁶)	离子碎片 (<i>m/z</i>)
					理论值	实测值		
1	0.981	<i>D</i> -山梨糖醇	C ₆ H ₁₄ O ₆	[M-H] ⁻	181.071 7	181.071 1	-3.203 2	55.018 0, 58.006 3, 59.013 8, 71.013 9, 73.028 1, 85.030 8, 89.024 4, 101.024 2
2	1.191	5,6,2',3',6'-pentamethoxy flavone	C ₂₀ H ₂₀ O ₇	[M-H] ⁻	371.113 7	371.116 2	6.817 3	55.019 2, 58.006 4, 59.013 9, 71.014 1, 85.028 4, 87.009 8, 119.034 2, 371.118 8
3	1.223	松二糖	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	[M-H] ⁻	341.108 9	341.107 6	-3.869 7	55.019 3, 57.034 1, 58.006 5, 59.014 0, 71.014 1, 85.028 5, 89.024 7, 119.035 8
4	3.750	2-异丙基苹果酸	C ₇ H ₁₂ O ₅	[M-H] ⁻	175.060 9	175.060 2	-4.169 9	57.035 1, 59.015 0, 69.071 2, 83.049 3, 85.065 9, 87.045 1, 113.061 2, 115.041 6
5	3.828	3-对香豆酰基奎宁酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₈	[M-H] ⁻	337.093 5	337.091 4	-5.992 4	57.036 1, 59.013 9, 67.018 4, 71.014 0, 85.029 6, 87.008 3, 93.035 3, 191.056 4
6	3.830	7-羟基香豆素硫酸盐	C ₉ H ₆ O ₆ S	[M-H] ⁻	240.981 0	240.980 1	-3.734 7	65.002 9, 77.040 6, 89.039 6, 93.035 9, 105.034 3, 117.033 7, 121.027 9, 133.030 7
7	3.857	3- <i>O</i> -阿魏酰奎尼酸	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	[M-H] ⁻ [M+H] ⁺	367.103 3 369.118 2	367.103 6 369.120 6	0.844 5	57.035 1, 58.006 4, 59.013 9, 67.019 7, 87.008 5, 93.035 4, 134.038 5, 173.047 6
8	3.874	异阿魏酸	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	[M+H-H ₂ O] ⁺	177.054 0	177.054 9	5.083 2	77.037 8, 78.045 6, 89.039 1, 91.054 1, 106.043 3, 117.032 6, 134.032 5, 145.029 8
9	3.900	七叶内酯	C ₉ H ₆ O ₄	[M-H] ⁻ [M+H] ⁺	177.019 3 179.033 9	177.020 3 179.031 2	5.762 1	77.039 6, 89.038 5, 105.034 5, 107.014 7, 121.028 1, 123.045 2, 133.029 3, 149.026 6
10	3.929	香叶醇	C ₁₀ H ₁₈ O	[M+Na] ⁺	177.125 0	177.125 8	4.177 8	89.039 2, 117.035 8
11	4.006	茴香酸	C ₈ H ₈ O ₃	[M-H] ⁻	151.040 0	151.038 7	-8.275 9	92.019 6
12	4.450	4-甲基伞形酮	C ₁₀ H ₈ O ₃	[M+H] ⁺	177.054 5	177.056 7	12.538 5	63.022 1, 77.039 0, 89.039 0, 91.054 1, 103.053 1, 106.041 8, 117.034 1, 134.037 3
13	4.455	阿魏酸	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	[M-H] ⁻ [M+H] ⁺	193.050 6 195.065 2	193.049 4 195.063 9	-6.164 2	78.047 9, 89.037 6, 91.059 3, 106.044 5, 117.033 9, 133.031 9, 134.037 1, 145.029 4
14	4.460	木犀草素-4'- <i>O</i> -葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[M-H] ⁻	447.093 3	447.089 2	-9.215 1	285.039 3, 447.093 9
15	4.563	东莨菪内酯	C ₁₀ H ₈ O ₄	[M+H] ⁺ [M-H] ⁻	193.049 3 191.035 0	193.049 5 191.031 7	1.087 8	53.040 2, 66.046 1, 77.039 0, 81.033 8, 89.037 7, 122.036 0, 133.027 6, 193.049 9
16	4.736	肉桂酸	C ₉ H ₈ O ₂	[M-H] ⁻	147.045 1	147.044 5	-4.284 4	77.037 7, 103.053 6, 119.054 2
17	5.105	2-methylbutyl(acetyloxy) acetate	C ₉ H ₁₆ O ₄	[M-H] ⁻	187.097 7	187.095 1	-14.110 3	59.014 6, 99.081 8, 127.077 1
18	7.730	愈伤酸	C ₁₂ H ₂₀ O ₄	[M-H] ⁻	227.129 0	227.127 4	-7.132 5	165.131 4, 183.130 6, 183.132 5, 183.136 3, 183.138 2, 183.140 1, 183.142 0, 183.143 9
19	8.446	3,16-dihydroxypalmitic acid	C ₁₆ H ₃₂ O ₄	[M-H] ⁻	287.223 3	287.222 2	-3.725 3	99.081 1, 113.095 5, 127.112 8, 129.092 6, 141.129 4, 223.204 7, 269.213 8, 287.223 0
20	10.151	4-methoxy-5-nonylbenzene-1,3-diol	C ₁₆ H ₂₆ O ₃	[M-H] ⁻	265.181 0	265.182 7	6.448 4	265.163 7
21	11.785	pulchelloid D	C ₂₅ H ₃₄ O ₈	[M+H] ⁺ [M-H] ⁻	461.218 3 461.218 3	461.218 0 461.218 7	0.715 5	161.023 4, 161.025 2, 161.028 8, 161.034 1
22	16.927	乙酸香茅酯	C ₁₂ H ₂₂ O ₂	[M+H] ⁺	199.169 2	199.169 4	1.154 8	55.055 4, 69.071 4
23	21.183	<i>α</i> -iso-cubebenol	C ₁₅ H ₂₄ O	[M-H] ⁻	219.175 5	219.173 6	-8.714 5	205.122 8

3.2 网络药理学分析

通过数据库检索，共筛选得到 FSLAE 入血成分的作用靶点 544 个、AG 的作用靶点 1945 个，二者的交集靶点为 148 个（图 2-A）。“FSLAE 入血成分-AG 共同靶点”相互作用网络图见图 2-B；在此基础上，基于度值筛选得到核心活性入血成分（表 2），以 4-甲基伞形酮、阿魏酸、异阿魏酸为主要代

表。PPI 网络图见图 2-C，进一步基于度值筛选出 FSLAE 干预 AG 的前 5 位核心靶点（图 2-D），分别为 STAT3、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1（serine/threonine kinase 1, AKT1）、磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚基 α （phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA）、JAK2 及 TNF。

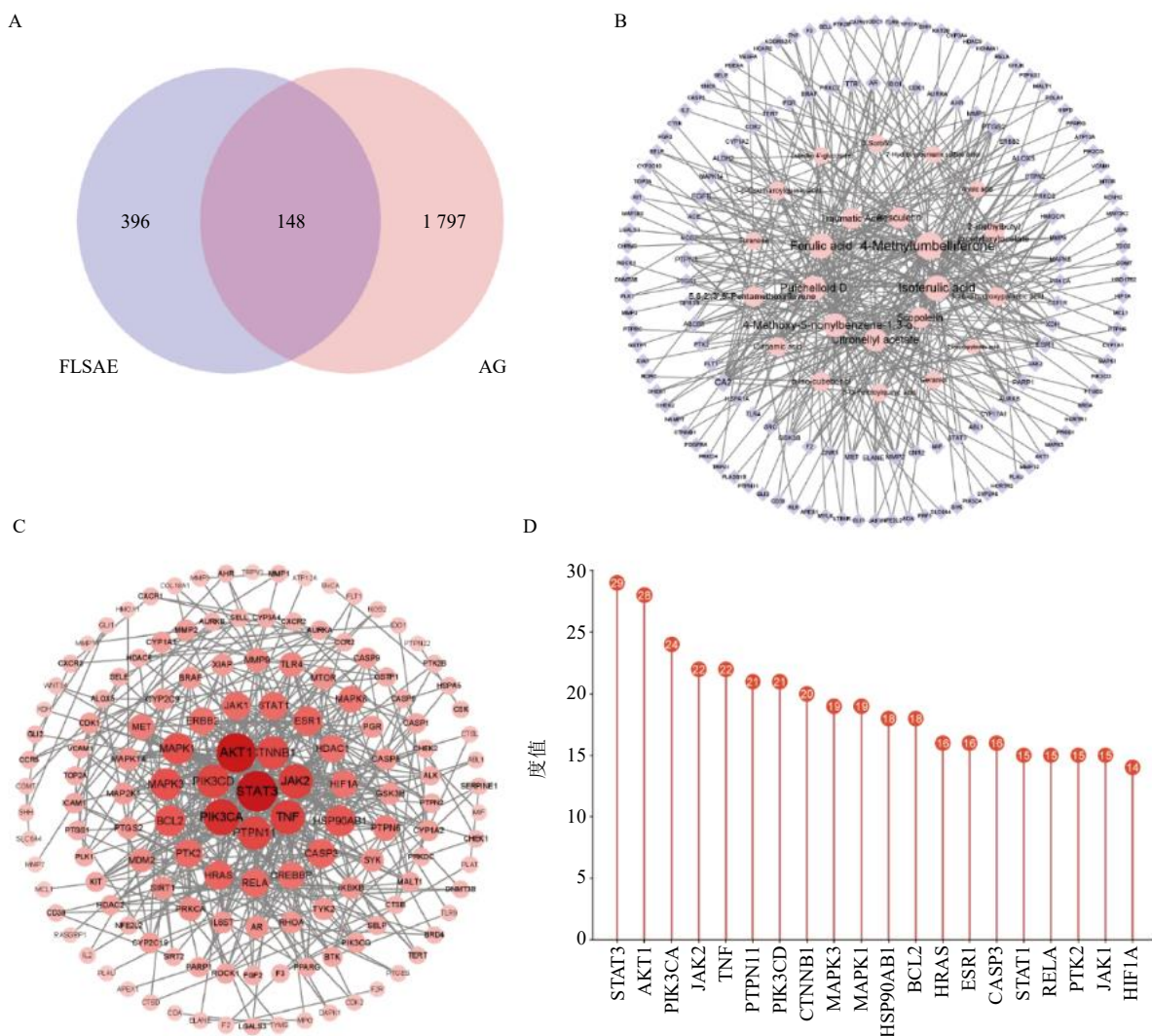


图 2 FSLAE 入血成分与 AG 作用靶点的筛选及核心靶点分析
Fig. 2 Screening and analysis of core targets for blood-entry components of FSLAE and targets of AG
A-Venn diagram of FSLAE plasma-absorbed components and AG targets; B-“FSLAE plasma-absorbed components-AG common targets” network diagram; C-PPI network diagram of intersection targets; D-statistical chart of degree values of core targets.

图 2 FSLAE 入血成分与 AG 作用靶点的筛选及核心靶点分析

Fig. 2 Screening and analysis of core targets for blood-entry components of FSLAE and targets of AG

表 2 FSLAE 治疗 AG 的核心成分

Table 2 Core components of FSLAE in treatment of AG

序号	成分	PubChem 号	CAS 号	度值
1	4-甲基伞形酮	5280567	90-33-5	39
2	异阿魏酸	736186	537-73-5	33
3	阿魏酸	445858	1135-24-6	32
4	pulchelloid D	—	130223-09-5	30
5	4-methoxy-5-nonyl benzene-1,3-diol	11277128	—	28
6	乙酸香茅酯	9017	150-84-5	26
7	东莰萜内酯	5280460	92-61-5	20
8	七叶内酯	5281416	305-01-1	20
9	愈伤酸	5283028	6402-36-4	19
10	5,6,2',3',6'-penta methoxyflavone	21580516	—	17

如图 3-A 所示，对 FSLAE 入血成分与 AG 的共同靶点进行 GO 功能富集分析，共获得 398 条 GO 功能条目，这些条目可分为生物过程（biological process, BP）、细胞组分（cellular component, CC）及分子功能（molecular function, MF）3 大类别。其中，BP 类别含 224 条条目，核心富集条目主要涉及蛋白激酶活性调控、磷酸转移酶活性、激酶结合及跨膜信号转导等，提示共同靶点主要通过调控激酶活性与细胞信号传递，参与炎症及免疫相关的生物学过程。CC 类别含 73 条条目，其富集程度最高，显著富集于细胞迁移正调控、细胞运动调控、炎症反应调控等条目，且亚细胞定位集中于细胞质、质

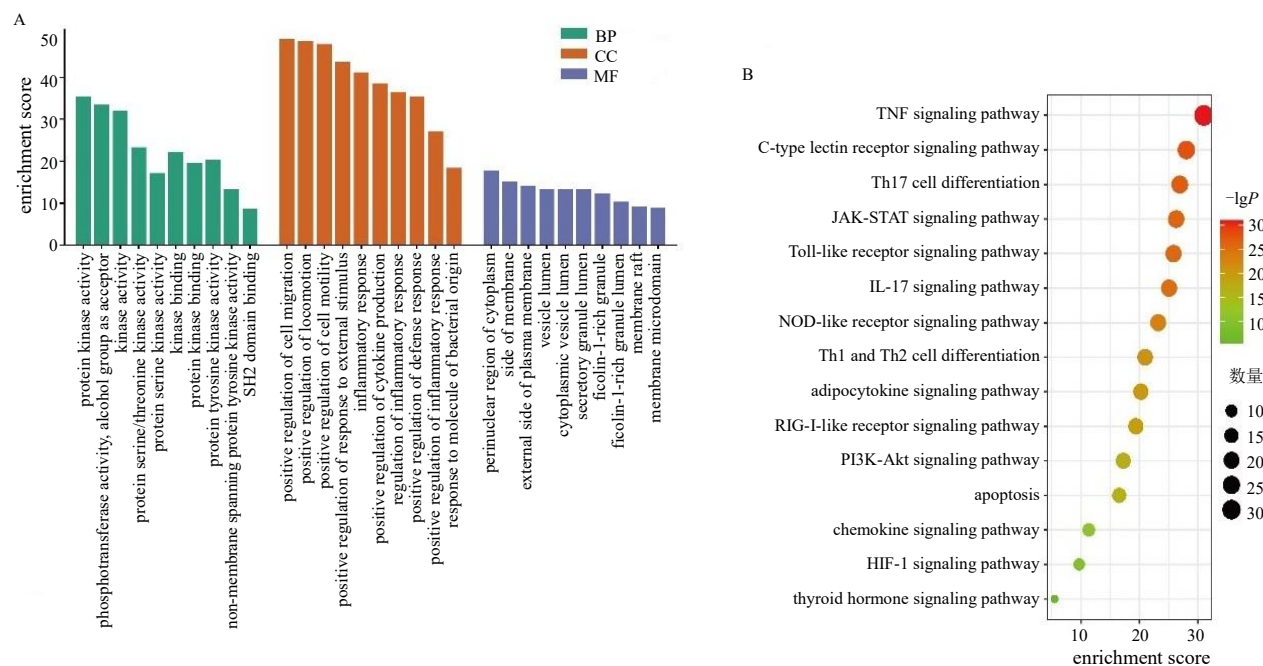


图3 GO功能 (A) 和 KEGG 通路 (B) 富集分析结果

Fig. 3 GO function (A) and KEGG pathway (B) enrichment analysis results

膜外周区域及囊泡腔等结构,反映靶点多通过调控细胞运动、炎症应答及膜相关功能发挥作用。MF 类别含 101 条条目,主要富集于蛋白结合、膜微区结合及受体活性调控等功能,表明共同靶点依赖蛋白互作及膜相关分子功能,参与细胞信号网络的分子调控。

如图 3-B 所示,KEGG 通路富集分析共得到 119 条富集通路,结果显示共同靶点主要富集于炎症免疫应答、细胞分化及凋亡调控相关通路。富集程度最显著的是 TNF 信号通路,同时 C 型凝集素受体信号通路、Th17 细胞分化通路、JAK/STAT 信号通路及 IL-17 信号通路也呈现高富集水平,提示

FSLAE 入血成分可能通过调控这些核心炎症通路,抑制过度炎症反应及异常免疫细胞分化,从而干预 AG 的病理进程。

3.3 分子对接验证

为验证 FSLAE 核心入血成分与 AG 核心靶点的相互作用潜力,选取 4-甲基伞形酮、阿魏酸及异阿魏酸这 3 个核心入血成分,与 5 个 AG 核心靶点进行分子对接验证,结合能结果见图 4-A。所有分子-靶点对的结合能均小于 -6 kcal/mol ($1 \text{ kcal/mol} = 4.182 \text{ kJ/mol}$),表明这些成分与靶点具有良好的结合活性,提示其可能是 FSLAE 干预 AG 的潜在活性物质基础。

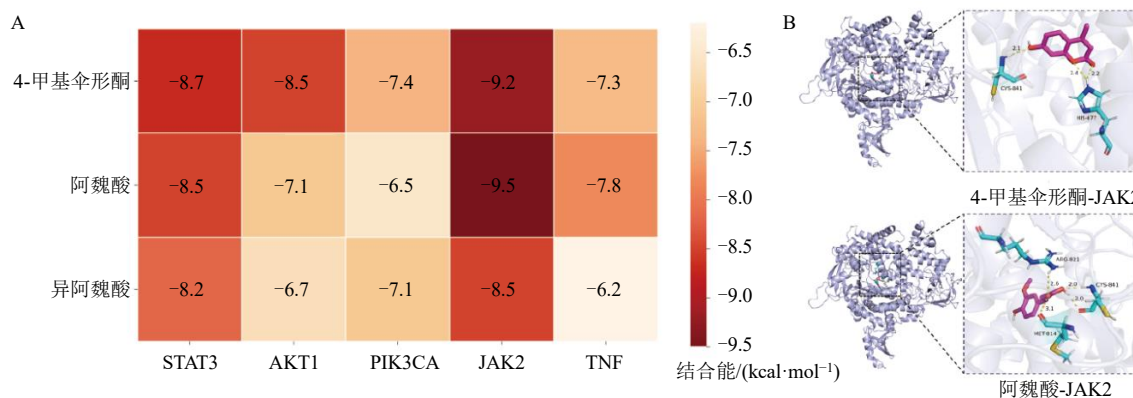
A-分子对接结合能热图 ($1 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1} = 4.182 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$); B-入血成分与核心靶蛋白分子对接可视化图。A-heatmap of molecular docking binding energy ($1 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1} = 4.182 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$); B-visualization diagram of molecular docking between blood-entry components and core target proteins.

图4 入血成分与核心靶蛋白的分子对接

Fig. 4 Molecular docking of blood-entry components with core target proteins

为直观呈现分子与靶点的结合模式，本研究基于最低结合能（结合活性最强）原则，从对接结果中筛选出 4-甲基伞形酮-JAK2、阿魏酸-JAK2 这 2 种最优结合构象，经 PyMOL 软件可视化分析，结果如图 4-B 所示。

3.4 FSLAE 对 AG 模型大鼠的影响

3.4.1 FSLAE 对 AG 模型大鼠体质量的影响 对照组大鼠毛发浓密光亮、质地柔软，提示其机体生理功能稳定、营养状态良好。模型组大鼠体貌显著小于对照组，毛发稀疏干枯、质感粗糙，整体营养状态欠佳。FSLAE 各剂量组大鼠的体貌特征接近对照组，皮毛光泽度与质地均有所恢复，其中 FSLAE 高剂量组的改善效果最为突出，状态与对照组最为趋近。如图 5 所示，造模结束后，与对照组比较，模型组及各给药组大鼠体质量增长速率显著放缓，体质量均显著降低 ($P < 0.001$)，提示造模成功，GA 抑制大鼠正常体质量增长。经药物干预后，与对照组比较，模型组大鼠体质量增长速率仍呈显著滞后状态，体质量显著降低 ($P < 0.001$)；与模型组比较，各给药组大鼠体质量均显著升高 ($P < 0.01$ 、 0.001)，体质量增长速率得到明显改善，表明 FSLAE 可有效缓解造模诱导的体质量增长抑制状态。

3.4.2 FSLAE 对 AG 模型大鼠胃黏膜损伤的影响 HE 染色结果 (图 6) 显示，对照组大鼠胃黏膜无炎性细胞浸润，组织结构完整致密，细胞层次清晰，未见明显病理损伤；模型组胃黏膜可见局部缺失或萎缩，黏膜间隙显著增宽，伴红细胞聚集及炎性细胞浸润，黏膜下层腺体萎缩、数量减少，黏膜肌层松散，主细胞上壁细胞明显缺失，提示胃黏膜损伤严重；与模型组比较，铝碳酸镁组胃黏膜结构基本完整，腺体形态清晰，仅见少量血细胞分布，炎性浸润基本消失，胃黏膜损伤得到明显改善；不同剂量 FSLAE 处理后，大鼠胃黏膜结构较模型组均有不同程度恢复，黏膜间隙缩窄，血细胞分布减少，无明显炎性浸润，其中 FSLAE 高剂量组黏膜结构完整致密，细胞层次清晰，腺体及细胞数量基本恢复正常，无血细胞聚集及炎性浸润，病理表现接近对照组。提示 FSLAE 可呈剂量相关性改善 AG 大鼠的胃黏膜病理损伤，且高剂量 FSLAE 的改善作用最为突出。

3.4.3 FSLAE 对 AG 模型大鼠血清中炎症因子水平的影响 如图 7 所示，与对照组比较，模型组大鼠血清中炎症因子 (TNF- α 、IL-17A、IL-6) 的水平显著升高 ($P < 0.001$)；与模型组比较，各给药组大

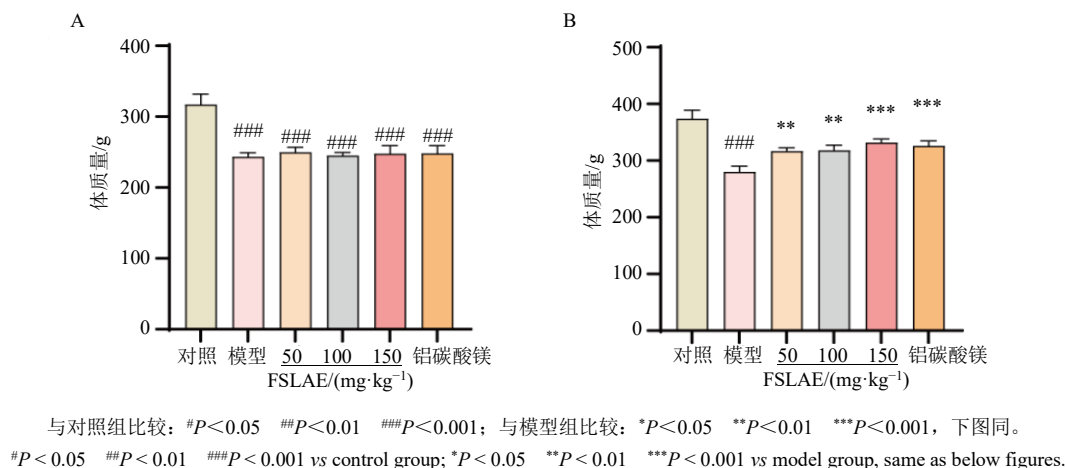


图 5 造模后 (A) 与给药后 (B) 各组大鼠体质量比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Fig. 5 Comparison of body weight of rats in each group after modeling (A) and drug administration (B) ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

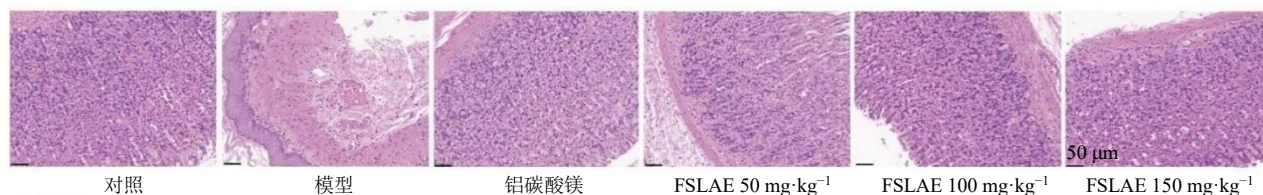
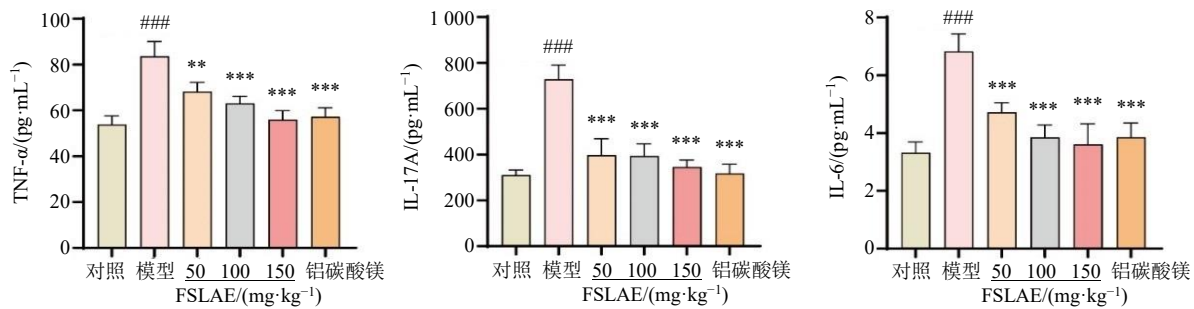


图 6 FSLAE 对 AG 模型大鼠胃黏膜损伤的影响 (HE, $\times 200$)

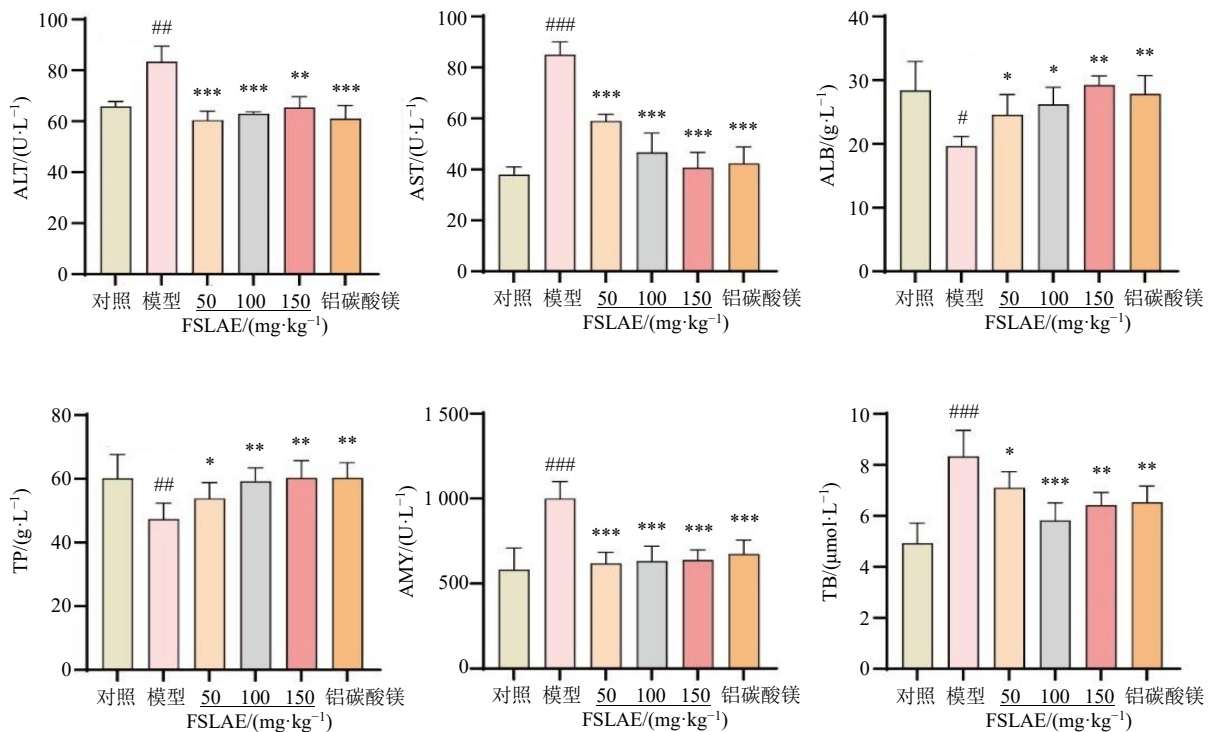
Fig. 6 Effect of FSLAE on gastric mucosal injury in AG model rats (HE, $\times 200$)

图 7 FSLAE 对 AG 模型大鼠血清中炎症因子水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Fig. 7 Effect of FSLAE on inflammatory cytokine levels in serum of AG model rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

鼠血清中 TNF- α 、IL-17A 和 IL-6 的水平均显著降低 ($P < 0.01$ 、 0.001)，呈剂量相关性。表明 FSLAE 可通过下调血清炎症因子水平，有效缓解 AG 大鼠的炎症反应。

3.4.4 FSLAE 对 AG 模型大鼠血清中肝胰功能及营养相关指标的影响 如图 8 所示，与对照组比较，模型组大鼠血清中丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、淀粉酶 (amylase, AMY) 及总胆红素 (total bilirubin, TB) 水平均显

著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)，而白蛋白 (albumin, ALB) 与总蛋白 (total protein, TP) 水平则显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)，提示 AG 模型成功建立并伴有明显的肝胰功能损伤及营养代谢紊乱；与模型组比较，各各给药组 ALT、AST、AMY 及 TB 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)，ALB 和 TP 水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)，其中 FSLAE 高剂量组的改善效果与铝碳酸镁组相当，且部分指标呈剂量相关性变化。表明 FSLAE 能有效缓解 AG 所引发的肝胰损伤及营养代谢紊乱。

图 8 FSLAE 对 AG 模型大鼠血清肝胰功能及营养相关指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Fig. 8 Effect of FSLAE on liver and pancreatic function and nutrition-related indicators in serum of AG model rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

3.4.5 FSLAE 对 AG 模型大鼠胃组织中 JAK2/STAT3 通路相关蛋白表达的影响 Western blotting 结果如图 9 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠胃组织中 p-JAK2/JAK2 及 p-STAT3/STAT3 的蛋白表达水平显著升高 ($P<0.001$); 与模型组比较, 各给药

组大鼠胃组织中 p-JAK2/JAK2 及 p-STAT3/STAT3 的蛋白表达水平平均显著降低 ($P<0.01$ 、 0.001), 且呈剂量相关性。表明 FSLAE 可能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路的过度激活, 发挥对 AG 大鼠的胃黏膜保护作用。

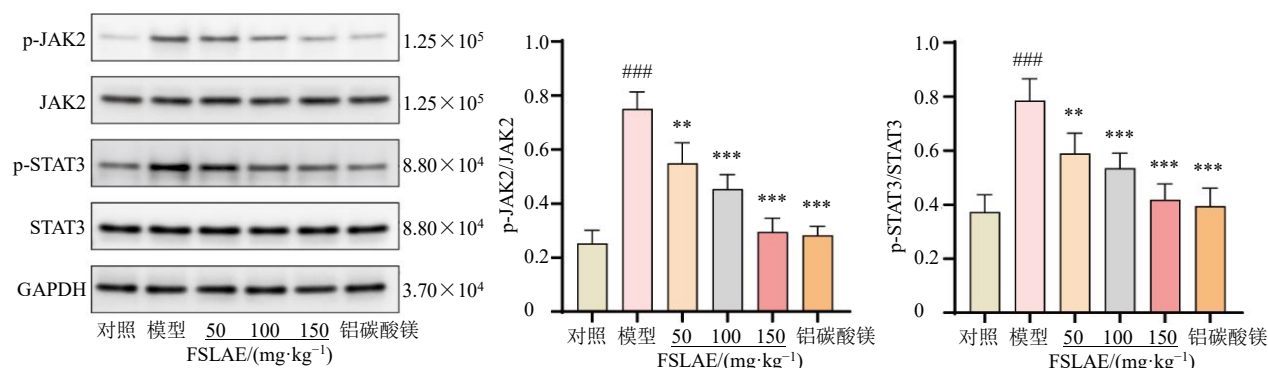


图 9 FSLAE 对 AG 模型大鼠胃组织中 JAK2/STAT3 通路相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 9 Effect of FSLAE on expressions of JAK2/STAT3 pathway-related proteins in gastric tissue of AG model rats ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

4 讨论

新疆阿魏叶作为伞形科阿魏属植物的重要药用部位, 其化学成分复杂多样, 含有多具有潜在药理活性的天然产物, 为其发挥胃肠保护作用提供了坚实的物质基础。本研究运用 UPLC-Q-TOF-MS 技术对 FSLAE 及其入血成分进行分析, 从 FSLAE 含药血浆中共检测出 23 个入血成分, 主要富集于酚酸类、香豆素类、脂肪酸类、倍半萜类等化合物, 其中酚酸类 (异阿魏酸、阿魏酸)、香豆素类 (4-甲基伞形酮) 为 FSLAE 发挥抗 AG 效应的核心入血活性成分, 其显著的抗炎、抗氧化及胃黏膜保护潜力已在既往研究中得到充分证实, 为 FSLAE 发挥抗 AG 效应提供了重要的物质基础与理论支撑。

酚酸类成分中, 异阿魏酸、阿魏酸作为 FSLAE 的核心入血成分, 其药理作用与 AG 的病理生理机制高度一致。其中, 阿魏酸具备明确的抗炎、抗氧化、抗肿瘤及黏膜保护等药理活性^[15-17], 其抗炎活性尤为突出: 可通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路异常活化、下调炎症因子高表达, 减轻幽门螺杆菌定植引发的胃黏膜炎症损伤^[18]; 阿魏酸钠亦能通过缓解炎症反应、调节体液免疫功能, 发挥对溃疡性结肠炎的治疗作用^[19]; 此外, 阿魏酸还可通过调控细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 信号通路抑制炎症因子释放, 进而抑制小胶质细胞活化及神经性炎症发生^[20]。本研究结

果显示, AG 模型大鼠经 FSLAE 干预后, 体质量增长速率显著提升、毛发及体貌形态明显改善, 血清中 ALB、TP 等营养相关指标显著回升, 这一结果可能与阿魏酸调节机体营养代谢、改善胃肠吸收功能的潜在活性相关, 佐证了阿魏酸作为 FSLAE 抗 AG 物质基础的核心地位。异阿魏酸作为 FSLAE 中另一核心酚酸类入血成分, 其肝、肺保护及抗炎活性已得到广泛证实, 这与本研究中 FSLAE 缓解 AG 大鼠肝胰功能损伤的实验结果密切相关。Gan 等^[21]研究发现异阿魏酸可通过靶向结合 SIRT1 并激活其信号通路, 减轻盲肠结扎穿孔 (cecal ligation and puncture, CLP) 脓毒症小鼠的急性肝损伤与肝组织铁死亡, 同时逆转铁死亡诱导剂 erastin 诱导的 AML12 肝细胞铁死亡; 异阿魏酸还能通过靶向结合 JAK2 并抑制 JAK2/STAT3 通路活化, 下调脓毒症模型小鼠及脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子的表达, 进而缓解炎症反应、保护肺功能^[22]。4-甲基伞形酮作为伞形科植物来源的天然香豆素类化合物, 兼具抗炎、抗过敏双重活性, 临床应用前景广阔。4-甲基伞形酮可通过下调透明质酸合酶 1 (hyaluronan synthase 1, HAS1) 和 HAS2 的表达水平, 调控脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织中 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子与 IL-10 抗炎因子的平衡释放; 同时能靶向核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路, 抑制瘢痕疙

瘰癧纤维细胞(keloid fibroblasts, KFs)的增殖迁移,减少炎症因子分泌^[23-24]。Wang 等^[25]的研究进一步证实,4-甲基伞形酮可呈剂量相关性抑制 FcεRI 活化的大鼠嗜碱性粒细胞白血病细胞(rat basophilic leukemia cells, RBLs)、骨髓源肥大细胞(bone marrow-derived mast cells, BMMCs)的β-己糖胺酶活性及组胺释放,下调 SYK、NF-κB 的磷酸化水平,且在体内能有效减轻免疫球蛋白 E 介导的被动皮肤过敏及卵清蛋白诱导的主动全身过敏反应。

通过网络药理学与分子对接分析将 FSLAE 的入血成分与 AG 的疾病靶点网络进行关联,成功构建了“多成分-多靶点-多通路”的潜在作用网络。富集分析结果显示,FSLAE 入血成分与 AG 的共同靶点显著富集于炎症免疫调控相关通路,其中 TNF 与 JAK/STAT 信号通路被明确为核心调控通路,为后续机制解析提供了关键方向。TNF-α 作为该调控网络的核心靶点之一,是介导胃黏膜炎症损伤的关键促炎细胞因子,主要由活化的单核-巨噬细胞、胃黏膜上皮细胞及浸润的炎性细胞分泌,在 AG 的发生发展全过程中持续发挥关键作用^[26]。酒精刺激可直接激活胃黏膜上皮细胞及固有层免疫细胞,快速诱导 TNF-α 的活化与释放:一方面通过上调细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecular-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)等黏附分子的表达,促进中性粒细胞、单核细胞向胃黏膜募集浸润,放大局部炎症反应^[27-28];另一方面直接破坏上皮细胞紧密连接结构,削弱黏膜屏障完整性,增加氢离子反向弥散,加剧氧化应激与上皮损伤,同时诱导上皮细胞分泌 IL-6、IL-8 等下游促炎因子,形成持续放大的炎症级联效应^[29]。

JAK2/STAT3 通路作为连接细胞外炎症信号(如 IL-6、IL-17)与细胞核转录响应的关键通路,在 AG、胃黏膜萎缩乃至胃癌前病变的发生发展中,对炎症维持及细胞异常增殖发挥着核心调控作用^[30-33]。JAK2 可诱导 STAT3 发生磷酸化活化,而 STAT3 磷酸化本身也是 Th17 细胞生成的必要前提,其过度活化会促使 T 细胞向 Th17 细胞方向分化,进而导致溃疡组织中抗炎因子 IL-10 表达下调、促炎因子 IL-17 水平升高,同时还会影响胃溃疡修复过程中 T 细胞相关的 IL-2R、IL-4 分泌^[34]。此外,JAK2/STAT3 通路的过度活化还会抑制肝脏 ALB、TP 的合成,使得血清 ALB、TP 水平降低,进而引发机体营养

代谢紊乱;同时还会促进肝胰组织分泌炎症因子,进一步加重肝胰功能损伤,这与本研究中 AG 模型大鼠呈现出的体质量增长滞后、营养指标下降、肝胰功能异常等实验结果一致。已有研究证实,阿魏酸能够通过下调脂多糖诱导的 HepG2 细胞中 IL-6、STAT3 及铁调素的表达水平发挥抗炎作用,同时改善相关低铁性贫血^[35],这也为 FSLAE 中的酚酸类成分通过调控 JAK2/STAT3 通路,发挥抗炎、肝胰保护作用提供了有力佐证。

综上,本研究发现 FSLAE 对 AG 模型大鼠具有显著的胃黏膜保护作用,其机制可能与酚酸类、香豆素类等入血活性成分抑制 JAK2/STAT3 信号通路过度激活、减少促炎因子分泌密切相关。本研究不仅明确了 FSLAE 抗 AG 的物质基础与作用机制,还拓展了新疆阿魏叶药用部位的应用,为研发治疗 AG 的天然药物提供了新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li G, Zhu L, Cao Z G, *et al.* A new participant in the pathogenesis of alcoholic gastritis: Pyroptosis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(1): 406-418.
- [2] Damjanovska S, Karb D B, Cohen S M. Increasing prevalence and racial disparity of alcohol-related gastrointestinal and liver disease during the COVID-19 pandemic: A population-based national study [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2023, 57(2): 185-188.
- [3] 伊凡, 曾韦苹, 郭红梅, 等. 新疆少数民族酒精性胃炎的中医证型及相关背景因素研究 [J]. *中医药导报*, 2015, 21(17): 20-22.
- [4] 何磊, 伊凡, 雷云霞. 基于新疆少数民族酒精性胃炎的中医证素及证型方面的临床研究 [J]. *世界中医药*, 2015, 10(10): 1536-1539.
- [5] Wołowicz Ł, Osiak-Gwiazdowska J, Jaśniak A, *et al.* Pharmacodynamics, pharmacokinetics, interactions with other drugs, toxicity and clinical effectiveness of proton pump inhibitors [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1507812.
- [6] Elli C, Novella A, Pasina L, *et al.* Proton pump inhibitors and 1-year risk of adverse outcomes after discharge from internal medicine wards: An observational study in the REPOSI cohort [J]. *Intern Emerg Med*, 2025, 20(4): 1119-1126.
- [7] Kwon M J, Kang H S, Choi H G, *et al.* Proton pump inhibitor use and its association with lung cancer likelihood and mortality: A nationwide nested case-control study in Korea [J]. *Cancers*, 2025, 17(5): 877.
- [8] 周杨, 朱俊博, 李向阳. 抗幽门螺杆菌的用药研究进展 [J]. *药学研究*, 2021, 40(4): 255-261.

- [9] Cai K R, Chen J Y, Li N, *et al.* Jianpi Yiwei Granules for chemotherapy-induced gastrointestinal reactions: A randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Anti Cancer Agents Med Chem*, 2026, 26(2): 217-224.
- [10] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 205.
- [11] Wang J C, Huo X S, Wang H X, *et al.* Undescribed sesquiterpene coumarins from the aerial parts of *Ferula sinkiangensis* and their anti-inflammatory activities in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophages [J]. *Phytochemistry*, 2023, 210: 113664.
- [12] Wang J C, Zheng Q, Shi M H, *et al.* Isolation, identification, anti-inflammatory, and in silico analysis of new lignans from the resin of *Ferula sinkiangensis* [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(10): 1351.
- [13] Wariss H M, Yang L, Ahmad S, *et al.* The ethnomedicinal, pharmacological, and phytochemical potential of *Ferula sinkiangensis* K. M. Shen: An updated and comprehensive review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 354: 120444.
- [14] Foadoddini M, Javdani H, Farahi A, *et al.* Therapeutic potential of *Ferula foetida* (Bunge) Regel on gastric ulcer model in rats [J]. *Environ Sci Pollut Res*, 2022, 29(8): 12147-12156.
- [15] Zhang D, Jing B, Chen Z N, *et al.* Ferulic acid alleviates sciatica by inhibiting neuroinflammation and promoting nerve repair via the TLR4/NF- κ B pathway [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(4): 1000-1011.
- [16] Zduńska K, Dana A, Kolodziejczak A, *et al.* Antioxidant properties of ferulic acid and its possible application [J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2018, 31(6): 332-336.
- [17] Chen S B, Zhao D, Luan C G, *et al.* Ferulic acid induces autophagy and apoptosis in colon cancer CT26 cells via the MAPK pathway [J]. *Molecules*, 2023, 28(16): 6014.
- [18] 贾子琴, 朱瑞瑞, 田连起, 等. 阿魏酸对幽门螺杆菌致胃炎小鼠胃黏膜 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(1): 109-114.
- [19] 葛怡. 阿魏酸钠对溃疡性结肠炎模型小鼠炎症因子及免疫功能的影响 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25(10): 1124-1126.
- [20] 吴建良, 沈敏敏, 杨水新, 等. 阿魏酸对小胶质细胞炎症反应的抑制作用 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(1): 97-102.
- [21] Gan J, Xu T, Zhang J Y, *et al.* Sepsis-induced liver injury mitigated by isoferulic acid through inhibition of hepatic ferroptosis via the SIRT1 signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2026, 40(1): 3-20.
- [22] Xu T, Xu H L, Zhang J Y, *et al.* Isoferulic acid mitigates acute lung injury induced by sepsis through the inhibition of JAK2 [J]. *Phytother Res*, 2025, 39(7): 3225-3240.
- [23] Tamouk S, Jahangiri H M, Jahromi E K, *et al.* 4-Methylumbelliferone (4-MU) improves learning and memory after cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Behav Neurol*, 2025, 2025(1): 5900565.
- [24] 牛星堂, 林珣珣, 朱昭炜, 等. 4-甲基伞形酮对瘢痕疙瘩成纤维细胞的抗炎作用及机制研究 [J]. 中国美容医学, 2020, 29(7): 97-100.
- [25] Wang H N, Xiang Q A, Lin H H, *et al.* Plant-derived molecule 4-methylumbelliferone suppresses Fc ϵ RI-mediated mast cell activation and allergic inflammation [J]. *Molecules*, 2022, 27(5): 1577.
- [26] Zheng Y F, Liu S, Mao J L, *et al.* Huoxiang-Shihu herbal formula attenuates alcoholic-induced gastric injury by regulating the HIF-1 α /VEGF pathway and inhibiting oxidative stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 353: 120334.
- [27] Mörs K, Sturm R, Hörauf J A, *et al.* Anti-inflammatory effects of alcohol are associated with JNK-STAT3 downregulation in an *in vitro* inflammation model in HepG2 cells [J]. *Dis Markers*, 2021, 2021: 6622701.
- [28] Gao Z N, Dai H Y, Zhang Q Q, *et al.* Hydroxytyrosol alleviates acute liver injury by inhibiting the TNF- α /PI3K/Akt signaling pathway via targeting TNF- α signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(23): 12844.
- [29] Kim H J, Kim N, Jang J Y, *et al.* Influence of cytokine genetic polymorphisms in *Helicobacter pylori*-associated gastric inflammation according to sex in South Korea [J]. *Gut Liver*, 2024, 18(6): 1002-1013.
- [30] Zhang X, Huang Z K, Hu X J, *et al.* Wendan Decoction ameliorates MNNG-induced chronic atrophic gastritis via the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 355: 120724.
- [31] 董利洋, 孔慧, 罗娟, 等. 基于 JAK2/STAT3 信号通路探究半夏泻心汤对慢性萎缩性胃炎大鼠的影响 [J]. 中医药导报, 2023, 29(3): 5-10.
- [32] Wei W, Wang R, Zhu B H, *et al.* Integrating network pharmacology, pharmacokinetics and experimental validation to reveal the potential mechanism of *Physoclaina physaloides* (L.) G. Don in chronic atrophic gastritis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 354: 120487.
- [33] 孙文静, 冷炎, 李婷. 基于 JAK2/STAT3 轴探讨肋腹宁颗粒对慢性非萎缩性胃炎大鼠作用机制 [J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(3): 473-476.
- [34] Woś I, Tabarkiewicz J. Effect of interleukin-6, -17, -21, -22, and -23 and STAT3 on signal transduction pathways and their inhibition in autoimmune arthritis [J]. *Immunol Res*, 2021, 69(1): 26-42.
- [35] Al-Sanabra O M, Abu-Qatouseh L F, Ahmad M I A, *et al.* Diminishing hepcidin via reducing IL-6/STAT3 pathway by utilizing ferulic acid: An *in vitro* study [J]. *Biomedicines*, 2025, 13(4): 923.

[责任编辑 李亚楠]